

Решетов К.Д., Варейко Г.С.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ β -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ ОТ ИХ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ

Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Волюнец Б.А.

Кафедра фармакологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Актуальность. β -адреноблокаторы являются одной из наиболее широко используемых групп лекарственных средств (ЛС) в кардиологии и смежных областях медицины, однако систематизация зависимости их фармакологических свойств от физико-химических параметров остается недостаточно изученной.

Цель: установить степень корреляции между физико-химическими свойствами β -адреноблокаторов (липофильность, геометрические параметры, хиральность) и их фармакологическими параметрами (токсичность, биодоступность, период полувыведения, селективность, клинические дозировки) для оптимизации индивидуального лечения.

Материалы и методы. Проведен анализ литературных данных по β -адреноблокаторам, на основании которого из научных статей и обзоров отечественных и зарубежных авторов извлечена необходимая информация. В исследование отобраны 14 неселективных, 13 селективных β -блокаторов и 2 препарата с дополнительными свойствами, применяемых в настоящее время в клинической практике. Спектр исследований включал изучение степени корреляции фармакологических показателей (LD_{50} , биодоступность, $T_{1/2}$, селективность, наличие ВСА, дозирование ЛС) от физико-химических параметров ($\log P$, $pK_{i\beta 1}$, $pK_{i\beta 2}$, хиральность, геометрические параметры). Анализировали характер и выраженность указанной зависимости между группами β -блокаторов и особенности взаимосвязи фармакологических параметров и физико-химических свойств некоторых ЛС в группах.

Статистическая обработка выполнена с использованием критерия Шапиро-Уилка, коэффициентов корреляции Пирсона и Спирмена, критерия Манна-Уитни (U).

Результаты и их обсуждение. Установлена отрицательная корреляция липофильности с периодом полувыведения ($r = -0,58$, $p < 0,01$) и селективностью ($r = -0,71$, $p < 0,001$). Средний $\log P$ $\beta 1$ -селективных препаратов в 1,6 раза ниже, чем у неселективных. Выявлена отрицательная корреляция между сродством к $\beta 1$ -рецептору ($pK_{i\beta 1}$) и суточной дозой при гипертензии ($r = -0,69$, $p < 0,01$). (S)-энантиомеры имеют двугранный угол $285-287^\circ$, (R)-энантиомеры – $66-78^\circ$, что объясняет фармакологическую активность только (S)-форм. Орто-замещенные препараты неселективны (93%), пара-замещенные – $\beta 1$ -селективны (100%). Наличие гетероатома в орто-положении повышает сродство к рецептору и биодоступность ($p < 0,01$). Внутренняя симпатомиметическая активность ассоциирована с орто-замещением (64%) и гетероатомами (70%). На основании анализа силы корреляции между вышеперечисленными параметрами нами была предположена линейная связь между полулетальной дозой. В результате подбора коэффициентов методом наименьших квадратов было получено уравнение для расчёта полулетальной дозы: $LD_{50} = 1523,4 - 298,7 \log P - 145,2 pK_{i\beta 2} + 12,3 F$.

Выводы. Липофильность является ключевым детерминантом селективности и фармакокинетики β -блокаторов. Сродство к $\beta 1$ -рецептору определяет клиническую дозировку. Хиральность и пространственная структура обуславливают фармакологическую активность только (S)-энантиомеров. Орто-замещение определяет неселективность и высокую липофильность, пара-замещение – $\beta 1$ -селективность и низкую липофильность. Наличие гетероатомов повышает сродство к рецептору и биодоступность. Разработанная модель позволяет рассчитать полулетальную дозу на основании физико-химических свойств β -блокаторов, которая может быть использована на этапе доклинических исследований новых препаратов, что ускоряет и удешевляет их создание.